

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-55032

⑬ Int. Cl. 5  
 A 61 B 5/14 3 1 0 7831-4C  
 5/00 1 0 2 A 7916-4C  
 10/00 T 7831-4C

審査請求 未請求 請求項の数 38 (全24頁)

⑭ 発明の名称 血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、血液病および血液中の異常要素の存在に対する保護装置

⑮ 特 願 平1-268858

⑯ 出 願 平1(1989)10月16日

優先権主張 ⑰ 1988年10月14日⑯ フランス(F R)⑧88 13523

⑰ 発 明 者 フレッド ザクウト フランス国 75015 パリ リュ ドウ ラ コングアン  
 シヨン 16

⑱ 出 願 人 フレッド ザクウト フランス国 75015 パリ リュ ドウ ラ コングアン  
 シヨン 16

⑲ 代 理 人 弁理士 越場 隆

### 明細書

#### 1. 発明の名称

血液に関する疾患、特に血栓症、塞栓症、出血、血液病および血液中の異常要素の存在に対する保護装置

#### 2. 特許請求の範囲

##### (1) 血液に関する疾患に対する保護装置であって、

— 一切追した血液疾患または血液疾患の発生の前兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1つの生化学的パラメータを連続的または定期的に測定する移植手段 (14、15、103、106) と、

— パラメータの測定値と比較すべき1つまたは複数の閾値を決定する移植手段 (40、50、51) と、

— 上記閾値からの超過したことを検出して、所定量の1つまたは複数の治療成分を循環系中に自動的に投与する移植手段とによって構成されることを特徴とする装置。

(2) 数kHz ~ 1または数MHz の間の少なくとも1つの周波数で、血管中の電気インピーダンスを測定する機能をもつ送信用の電気手段 (14、15) に接続された電源 (30) を備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(3) 測定されたインピーダンスの差を検出するための手段 (40) を備えていることを特徴とする請求項2記載の装置。

(4) 血圧または心筋圧についての少なくとも1つの圧力センサを備えていることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載の装置。

(5) 血管または心臓血管に沿って配置された少なくとも2つの圧力センサと、圧力値および/または上記センサが感知する圧力測定値との間の変化を検出する手段を備えていることを特徴とする請求項4記載の装置。

(6) 心臓または血管の幾何学的変形を検出する1つまたは複数のセンサを備えていることを特徴とする請求項1～5のいずれか一項に記載の装置。

(7) 障害のある領域の近傍に配置されたイオン濃度の少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(8) 上記イオンが、カリウム、H<sup>+</sup>、ナトリウム、塩素、カルシウム、マグネシウムおよびリンイオンのうちから選択されることを特徴とする請求項1記載の装置。

(9) 酸素、CO<sub>2</sub>、CO、ヘモグロビンまたは携導体等のパラメータの少なくとも1つのセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(10) 障害のある領域近傍の温度差を検出する少なくとも1つの温度センサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(11) 心臓または血管中に音波または超音波を発生させる手段と、感知した音波または超音波の伝播または吸収を検出する手段とを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(12) 所定周波数範囲で急速に周波数が変化する音波または超音波を発生する手段と、共鳴周波数の検出器などを備えていることを特徴とする請求項16記載の装置。

(13) 障害のある血管または心臓血管中の線維素沈殿を検出する検出器を備えていることを特徴とする請求項17記載の装置。

(14) 血液組成の検出器を備えていることを特徴とする請求項17記載の装置。

(15) 血液組成因子の局部的な蓄積を容易にする表現手段を備えた少なくとも1つのコアを含むことを特徴とする請求項19記載の装置。

(16) 心電図を得るための手段を備えていることを特徴とする請求項1～10のいずれか一項に記載の装置。

(17) 心臓のリズムに感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11記載の装置。

(18) 心臓の出す電気信号の形に感応する手段を備えていることを特徴とする請求項11または12のいずれか一項に記載の装置。

(19) 閾値を超えた心臓の電気信号の異常を検出して、薬剤の投与を開始させる手段を備えることを特徴とする請求項11～13のいずれか一項に記載の装置。

(20) 心臓弁および／または心筋からの自然音の検出器を少なくとも1つ備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

(21) 上記コアがカルシウム、および／またはH<sup>+</sup>イオンセンサを含むことを特徴とする請求項20記載の装置。

(22) 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子の表現手段を含むことを特徴とする請求項20または21のいずれか一項に記載の装置。

(23) 上記コアが血液組成の少なくとも1つの因子の光吸收検出器を含むことを特徴とする請求項20～22のいずれか一項に記載の装置。

(24) 線維素またはその先駆物質の沈殿を検出する検出器を含むことを特徴とする請求項20～23のいずれか一項に記載の装置。

(25) 線維素またはその先駆物質の局部的な沈殿を容易にする基材、表面または空洞と、上記沈殿の厚さまたは質量を測定するための手段とを備えていることを特徴とする請求項24記載の装置。

(26) 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈殿物の厚さまたは外形を検出する光の発信・受信手段を備えていることを特徴とする請求項24～25のいずれか一項に記載の装置。

(27) 上記基材、表面または空洞の近傍に、上記沈殿物の層または塊に共鳴した信号を検出する音波または超音波の送信・受信手段を備えていることを特徴とする請求項24～25のいずれか一項に記載の装置。

(28) 周波数が急激に変化する音波または超音波を送信して血液中の共鳴信号を検出するための、血管または心臓血管中に向けられた音波または超音波送信手段と、音波または超音波のセンサを備えていることを特徴とする請求項1記載の装置。

四 心臓血管の周期、特に収縮または拡張器の所定の時点において、送信と測定とを開始させる手段を備えていることを特徴とする請求項28記載の装置

(34) 心臓のリズムおよび／または心臓の電気的信号を検出する手段を備え、該手段が所定量の薬剤投与手段に接続されていて、この投与を許可または抑制することを特徴とする請求項1記載の装置。

(35) 心臓刺激装置および／またはデフィブリレータを備えていることを特徴とする請求項1～34のいずれか一項記載の装置。

(36) 上記刺激装置が抗急速心拍手段を備えていることを特徴とする請求項1～34のいずれか一項記載の装置。

(37) 身体に活性治療分子を供給する固体キャリアを有し、該分子は該キャリアと不可逆的に結合していることを特徴とする請求項1記載の装置。

(38) 治療用分子を発生させる表現手段(119)と、その貯蔵手段(123)と、貯蔵された分子の投与手段(124、125)とを備え、該表現手段(119)は血液

装置。

(30) パラメータ測定が、心臓または動脈周期、望ましくは血圧周期と関連して定期に行われることを特徴とする請求項1～29のいずれか一項に記載の装置。

(31) 上記パラメータが1周期の間に数回測定され、該周期中のパラメータ変化が上記閾値平均と比較されることを特徴とする請求項30記載の装置。

(32) パラメータが1周期の間に少なくとも一回測定され、2回または複数回の周期の測定値が比較されることを特徴とする請求項30記載の装置。

(33) 心臓のリズムおよび／または心臓の電気的信号とを検出する手段を備え、該手段が閾値を決定する手段に接続されて、閾値を覚えるようになっていることを特徴とする請求項1記載の装置。

またはリンパ液と液体連通していることを特徴とする請求項11～14のいずれか一項記載の装置。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、血液の生物学的・化学的組成および／または血液の物理力学的因子を自動的に分析し且つ、異常が認められた場合には、選択的にそれに対処することが可能なヒトおよびその他の哺乳類の体内に移植可能な装置および分析方法と、それに用いられる処理方法とに關するものである。

特に、本発明は血液に関連した障害を防止する移植（インプラント）装置に関するものである。

#### 従来技術

血栓症、動脈塞栓症および静脈塞栓症を防止する従来の方法は、あまり効果がなく、コストが高く、副作用があることが多い。

従来、血栓症の防止措置は、医学的治療（特に長時間の止血抑制期間中または外科的回復処置中

に一定量の化学的抗凝血剤または生化学的抗凝血剤を使用する場合)の他に、血栓症および塞栓症を突然起した際に、その場で直ちにストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、その誘導体、組織プラスノゲン活性剤(TPA)およびその誘導体等の血栓溶解剤を、好みしくは血液凝固部位の近傍に投与する場合に行われている。

この血管内治療は、薬剤の必要投与量を減らし且つ出血の危険性を備えて効率良く行うために、出来るだけ迅速に実施しなければならない。

#### 発明が解決しようとする課題

本発明の1つの目的は、血栓症、塞栓症と、血管および血管壁、特に筋筋または筋の動脈のアテローム性または感染性狭窄(収縮)症に対して保護する装置を提供することにある。

本発明の他の目的は、血液凝固障害、過度の高血圧または小血管・毛細血管の透過異常に起因する血管出血を抑制することにある。

本発明のさらに他の目的は、早期発見と早期治

療を可能とするために、血管中に存在する所定化合物と、化学的、生化学的およびイオン性分子を選択的にモニター(監視)すると同時に、血球数をカウントし、血液組成をモニターして、自然発生的なものを含めた血液疾患を継続的に管理することにある。

本発明のさらに他の目的は、所定の既存分子の濃度変化または新しい分子の出現の有無をモニターアーすることによって、ある種の癌の出現の有無を調べ且つそれを治療する方法を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、汚染化合物、造血剤、血球カウントおよび血液組成分析に起因する血液および骨髓中の分子を自動的にモニターすることによって、大気、水および食物による汚染から保護することにある。

なお、本発明は、フランスのザクト(Zacouto)特許(特許出願第2,082,703号)と、その追加の米国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号の対象を成す心臓保護装置を改良し、より完成

させたものである。

#### 課題を解決するための手段

本発明の1つの対象は、既に存在している、または形成過程にある血栓症および血管塞栓症を那些に、しかも迅速、効率的且つ選択的に治療することができるようにするための保護装置にある。

本発明の他の対象は、血液発症による生理学的病理学的変化が数日間起こった場合に、必要に応じて、それに対して予防的な措置を迅速かつ自動的に取ることができ、しかも、副作用の危険が少ない予防装置である。

本発明のさらに他の対象は、動脈、特に、心臓冠状動脈と頸動脈あるいは大脳動脈の血栓症を、初期段階、特に肺の血栓症または塞栓症の進行段階に、好みしくは体中に設置した状態で、治療することができ且つ血栓症の発現を防止することができる装置である。この装置は、特に、環状動脈、頸動脈または大脳動脈内膜の大動脈環状バイパス後または血管形成後の再閉塞を防止すること

ができる。

本発明のさらに他の対象は、消耗性の凝固障害(CIVD)に対する保護装置を提供することにある。

本発明のさらに他の対象は出血を防止し且つ血液発症の自発的変化に応じて抗凝血剤による巡回を調整するような装置である。

上記の血液疾患に対する本発明の保護装置は、  
 (1) 血液疾患または血液疾患の発生の前兆、あるいはそれを伴うと見られる少なくとも1つの生化学的パラメータの永続的または定期的測定を行うための移植手段と、

(2) 測定されたパラメータ値と比較すべき1つまたは複数の閾値を決定する移植手段と、  
 (3) 上記閾値から超過したことを感じて、患者の身体の外側に警告信号を自動的に送信し、および/または血栓溶解剤、抗凝血剤、血管拡張薬、ペーテ遮断薬、利尿剤、カルシウム抑制剤および/またはプロスタグランジンPG2およびPG12および/または凝血因子等の1つまたは複数の治療薬を適量循環中に投与する移植手段とで構成さ

れることを特徴としている。

上記の測定パラメータは一般的パラメータすなわち、血栓症（例えば、冠状動脈、頸動脈または大脳動脈血栓症）または塞栓症（例えば、肺塞栓症）等の発症後に比較的すぐに変化の現れる因子あるいは一般の循環系疾患、塞栓症、血栓症、出血または血液病の結果として現れる一般的因子に関連するパラメータである。上記の一般的パラメータとしては、例えば、血液の凝固能、動脈の高血圧または低血圧の発生、さらに、カテーテルアミン、低酸素、炭酸過剰、イオン不均衡およびpHおよび過剰の乳状脂肪、グルコース、クレアチニン、血液容積等の循環系の状態に影響を与える因子がある。

さらに、公知の方法に従い、特に胸部の電気インピーダンスを測定することにより、呼吸リズムおよび振幅を検知することができる。

本発明に従う装置を変形して、循環系中の任意の個所における一般的パラメータを検出することができるが、特に陰嚢を起こしている、あるいは

診察の必要がある心臓空洞中、または血管、リンパ管、骨内あるいは心臓の血管のすぐ近傍に上記測定装置を配置するのが望ましい。

本発明の別の態様によれば、測定パラメータは局部的パラメータでなく、測定手段は障害を起こしている血管またはリンパ管または分岐路の近傍またはその中に配置される。これらのパラメータには、例えば、モニター領域中の塞栓症または血栓症の切迫発病または発症から生じる局所の異常が反映される。これらのパラメータは、例えば、イオン濃度または組織虚血に関する他の成分の濃度、あるいは、このような虚血の恐れまたは発症に関連する自然または人工的に測定可能な電流の発生、伝播または吸収を含む電気的異常、あるいは、組織のハイポキシア、心筋音変化、局部温度のわずかな変化、トランスマニナーゼの増加等の組織中の虚血の影響を映し出すその他のパラメータである。

さらに、心臓および冠状動脈の流量の低下を引き起こすリズム障害、特に心房細動、心室期外収

縮または心室細動に起因する心室細拍、急速心拍等の心臓リズム障害に関する電気的パラメータを検出するために、心電図測定を利用することも可能である。このような障害を検出するための手段は、例えば、ザクト(Zacouto)のアメリカ合衆国特許第3,857,399号に記載されている。また、アメリカ合衆国特許第4,052,991号には、上記の自動的電気治療に加えて、抗凝血剤および/または線維素溶解剤を投与して、リズム障害を引き起こしたり、これを重くする恐れの多い血栓症の危険を減少させるか、除去することができる。

しかし、本発明に従う装置は、直接または間接的な検出方法で行うことができ、例えば、ビータ、平均または最低速度、流量、幾何学的変形、活性灌流または血管の收縮圧力等の血液の性質を感じする敏感な検出・測定手段を備えているのが望ましい。望ましいパラメータは、これらの特徴を表す電気インピーダンスであるが、それ以外のパラメータ、例えば、圧力、幾何学的変形、流量測定値、光吸収（分光測定法）、動脈樹状構造につい

ての共鳴周波数、動脈脈拍波の速度等を用いることもできる。

塞栓症の防止のためには、例えば、心房または心室空洞等の特に通した動脈内で、凝血の切迫または発症につながる局部パラメータを測定するのが望ましい。

本発明に従う装置は、血行力学、特に心臓のリズムおよび呼吸のリズムに関連するリズムを把握する手段、例えば、心電図、電気インピーダンスの変化、体積曲線、音声曲線、機械曲線等を同時に備えているのが望ましい。この検出法は、周期的に変化するパラメータ測定値（例えば、インピーダンス、圧力、幾何学的変形もしくは光吸収）を決定したり、解釈したり、検出した心臓血管の周期に応じて測定結果を解析して閾値を修正したり、機能を抑制するのに用いることができる。

望ましい態様では、本発明の装置には保護すべき血管の1つまたは複数の重症領域での電気的、音響学的または光学的インピーダンスまたは伝導性を測定できる手段が備えられている。

さらに、血液循環系中または端部または血液循環系の外側（例えば、脳骨の骨盤中）に方向を変えることが可能な所定の視野角度を持つ公知タイプの石英ファイバを備えた内視鏡式の光学装置を設置し、そのカラー画像を小型画像解析機に伝送することもできる。この小型画像解析機では、画像が分析され、数値化され、命令され、メモリ中に記憶される。この装置全体は、例えば、本発明に従う装置の他の手段を収めている移植ハウジング中に収めることができる。検出した画像は、公知の電子比較手段により、例えば、メモリ中に記憶された形、内容または数が異常な血球または細胞の典型的な画像と比較され、また、高周波送信により必要に応じて外部に伝送される。この装置は、例えば、高周波により外部警報器を作動させ、異常画像を認めたことを知らせる。また、投票量がこの目的でプログラムされている場合には、適切な選択の選票を自動的に投与させる。公知の方法に従い、経皮針および液注による光学的洗浄により、穿刺サンプルをつくることができる。

電気インピーダンス測定は、少なくとも2つの異なる周波数で同時に実施することにより、測定の精度を向上させ、検査中の組織または液体環境の伝導性について選択した変化をより適したものとすることができます。少なくとも1つの周波数変化範囲、または複数の周波数範囲にわたる伝送周波数調節によるインピーダンス測定用の装置は、同一の伝送および受信電極を用いて、あるいは、例えば、数個の電極、特に幾何学面を固定する2つの幾何学的軸上に配置された電極を用いて操作することができる。上記幾何学面では、この面のインピーダンスベクトルを決定するように軸同士が垂直であることが望ましい。さらに、インピーダンスの3次元ベクトグラムを得るために、上記面の外側に位置し、望ましくはこの面に対して垂直な軸上で、測定を同時に実施することが望ましい。測定電流は、例えば、同時または1つの測定輪から他の軸へと遮断する周波数の走査パルスとして伝送することができる。

電気インピーダンススペクトルの所定部分の時

間の遅延も用いることができる。

これらの手段は、保護すべき血管、例えば、冠状動脈のまわり、あるいは、血管中、特に心房または動脈中に配置した電極を含み、これらの電極は電気インピーダンス測定中の電気を受ける手段に接続される。

インピーダンス測定用の局部電極を、心筋、特に、先端組織、中隔組織または壁組織中に挿入して、電極により監視された心筋の部分の局部インピーダンスを測定することもできる。電極間の距離は例えば数mmでよい。

このようにして、インピーダンスまたは同時に伝導度の値を間歇的または連続的に測定することができる。

さらにまた、例えば、検査対象とする血管中の血液容積の変化、あるいは、例えば、各心臓周期について、毛細血管循環および／または心筋の筋肉収縮における変化を反映する電気インピーダンス間の最大差を測定することもできる。

さらに、各心臓周期について、微分または積分

を含む、得られたインピーダンス曲線のパターン、形状、ピーク、その他の特徴を測定することができる。

インピーダンス測定に用いられる電流は、例えば、非常に小さく、かなり均質な領域でよい。例えば、モノマーまたはポリマー線維素または線維素の先駆物質、フィブリノーゲン、フィブリノペプチド（混合状態または個別状態）、あるいはフィブリン形成要因であるトロンビンの生成傾向をテストするためのプロトロンビナーゼと混合されたプロトロンビンから成る人工または人工的に誘導された薄液に対してインピーダンスを測定する場合には、連続的なパルス電流でよい。同時に、一般循環系中で測定したイオンに対するカルシウムまたはマグネシウムイオンの局部的な蓄積を考慮するのが望ましい。冠状動脈または心臓空洞中の血液容積のインピーダンスを測定するために、例えば、約数kHzの比較的低い周波数を使用することができる。例えば、約100kHz～数百MHzの組織インピーダンスを測定するには、より高

い周波数を使用するのが望ましい。

動脈または心臓空洞保護のための別の生物学的パラメータ（個別に、またはインピーダンス測定と組み合わせて採用される）としては、心電図の変化、特に、心外膜または単に空洞中のいずれかで、単極位置で、あるいは二極電極を加えて、望ましくは空洞内の心臓刺激装置のカテーテル上の空間中の適切な位置に配置された一組の電極により検出されるペクトル心電図の変化を利用することができます。このようにして、分極および再分極中に心臓が出す電気信号の伝播の重要な選択的な変化を検出することができる。

前述の電気パラメータ測定の代わりに、あるいは、これに加えて、酸素、CO<sub>2</sub>、COの各レベル、pH、rH（レドックス係数）および／またはナトリウム、塩素または浸透圧測定のための陽イオンおよび／または保護すべき動脈枝により翻される組織の虚血に関連する現象を感じ知る手段、特に上記領域中またはその近傍のカリウムイオンまたはH<sup>+</sup>等のイオン変化センサおよび／または

上記領域中またはその近傍の酸素レベルセンサ、例えば、波長660 nmのオキシヘモグロビンまたはメトヘモグロビンの光センサを備えることもできる（カール・スタンギル（Karl Stangl）達による“新規のマルチセンサペーペーシングシステム（A New Multisensor Pacing System）”、ベース（Pace）第11巻、6月、1988年：712-724 ページ参照）。

別の文献には、光検出器、例えば、赤色光検出器または身体または大脳からのリンパ液路にリンパ液を排出するリンパ管中のヘモグロビンおよび／または、例えばビリルビン等の他の色の付いた物質により吸収された波長に感応する別の検出器を配置することにより内出血の恐れを検出することもできる。さらに、リンパ管中の少量のヘモグロビンに感応する上記容積決定装置に加えて、赤血球または血小板を数える公知タイプの光マイクロコンピュータを少なくとも1つ加えることができる。このコンピュータは、リンパ液中の血液流量の定量測定を行い、場合に応じてこれらの要素が脳に起因するものであるかどうかを決定する。

このようにして、中毒、感染あるいは過度の高動脈圧に起因する凝血能低下または血管脆弱性からの出血の傾向が検出され、必要であれば、ステュアート（Stuart）因子およびカルシウムイオンまたは低血圧薬剤と釣り合うようにプロトロンビン等の再収血剤を投与することにより、自動的に処置が施される。この再凝血液流は、リンパ液中の微量血液の検出器が止血を知らせる、あるいは、血液質の因子測定器が凝血能亢進の開始への傾向を知らせると、すぐに自動的に中断する。

ヘモグロビンとその誘導体およびミオグロビンを識別する選択的光検出器を用いて心筋内または筋肉内出血を検出することも可能である。このような光学セル、例えば、石英ファイバを備えた内視鏡タイプのセルは局部画像の分析および虚血の観察を可能にし、静止および作動位置でその進行をモニターすることができる。このセルは心臓刺激装置に接続された探針の心筋内部部分中に配置することができる。

石英ファイバを備えた光学セル（例えば、右の

心臓空洞中のカテーテル中に置く）を使用することにより、赤血球、血小板、または白血球の血液濃度、出血中に低下するヘマトクリット、出血に関連するあるいは関連しない赤血球または血小板の減少を測定することができる。

さらに、IRまたはUVにより、適切な方向の光を放出して、血液および／または心筋または血管壁が反射または吸収した光反射に感応する手段を用いることができる。この光は単色性でも、コヒーレントでもなく、連続光か、パルス光であり（例えば、直径が1 mm以下の石英ファイバ等の非常に細い光導体を用い）、その光学系の末端で血液の色またはそれが配置されている心筋の色を識別する。このようなファイバを備えた手段は、血液または組織の酸素化、あるいは別の代謝のパラメータを例えば個別に映し出す光のスペクトルを分析するために配置される。

別のパラメータとして、血管または心臓空洞の変形（例えば、応力計を用いて）、あるいは超音波の通過時間（例えば、アメリカ合衆国、カリフ

タルニア州、サンディエゴ、トリトンテクノロジー社(Triton Technology, Inc.) 製の直径2mmの2つの水晶を備えたトリトンソーマイクロメータ、SL5-2等の装置を用いて]を測定することができる。

省または超音波伝播または反射の変化を検出するのに1つまたは数個のピエゾ電気センサを用いることもできる。あるいは、例えば、望ましくは心臓の周期に関する音波または超音波共鳴、あるいは音波および/または超音波吸収の変化を求めるものである。また、マイクロホン等のセンサを用いて心筋、血行力学および/または心臓弁により生じた音の質および音レベルを検出することも可能である。

変形例によれば、このようなセンサは音または超音波を血液および/または心筋中に伝えることにより、狭窄、閉塞、あるいは過度の動脈高血圧により起り得るあらゆる全体的または局部的機能異常を検出することもできる。変形例によれば、超音波は1つまたは複数の音の周波数によって変

調することができる。同時に、この音波の変調を検出した心音図と関連して開始することもできる。音波または超音波は、急速に周波数が変化すると共に送信されて、プログラムされたスペクトルを走査することにより、送信ピックアップの位置および方向に応じて、動脈または静脈血管または心筋の音の共鳴および/または吸収を検出するのが望ましい。このような音波の発信は全心臓周期を走査できるように永続的または非常に短い間隔をおいて行うことができるが、これとは反対に、周期の定期的な現象に、音波または超音波の各伝送および受信周期を合わせて、心臓周期の1つまたは複数の一定期間の音を生成することにより、心臓空洞、静脈または動脈あるいは心筋の圧力および容積について、重要な瞬間に送信およびそれに続く測定を行うこともできる。具体的には、選択した音波の事象、例えば、心臓弁が閉じることや、心筋の運動に伴う音に応じて送信および測定を調節することができる。

さらに、送信および測定が、場合に応じて、例

えば、空洞中に探針により静脈または動脈血の樹状構造に向かう適切な位置に配置されたセンサー送信器を用いて行われる場合には、動脈または静脈血の樹状構造の共鳴および吸収を測定することもできる。これによって血流容積の圧力および動脈壁の剛性が即座に示される。最大および最低血圧のそれぞれについて、各課題に対応する共鳴周波数がある。これにより、例えば、血栓症、塞栓症または血管出血を促進する可能性のある高血圧の出現もしくは減少を検出した後に、装置は即座に適量の薬剤を投与することができる。さらにもまた、測定時間、送信センサの位置および方向を適切に選択することにより、任意の血流容積、特に収縮後、あるいは拡張した心室の血流体積を遠隔検出および計量することもできる。例として、動脈樹状構造共鳴の測定は、右心室からの經中隔カテーテルと共に、左心室空洞中またはその近傍に配置された超音波または音送信センサにより行うことができる。

変形例によれば、所定の音波または超音波周波

数での時間走査、例えば、送信の間のより高い超音波周波数の振幅調節により、所望のスペクトルに描かれる数種の周波数を同時に送信することができる。すでに説明した音波または超音波送信および受信装置は、周辺血管、例えば、腕または手首の放射状動脈中に配置することもできる。この装置を移植することにより、この周辺位置からのが共鳴振動での対応動脈柱を設定し、送信器から所定距離の側所に形成され得る音のスペクトルを検出することができる。本発明の変形例によれば、血液中の特殊な物質、例えば、有害物質の測定は、移植したプログラムされた、もしくはプログラム可能な手段の外側からの遠隔制御により達成される。この装置は上記有害物質に感応するように、測定手段、例えば、分子光学素子を調節する。有害化合物、例えば食物の一品目について、有毒化合物を検出後、食物、水または大気中のその濃度を検出し、移植装置に遠隔制御により情報を伝送して、装置がこの物質に感應するようにし、その場所には、外部装置またはユーザにこの有毒化

物の体内濃度を示すと共に、この有毒化合物の追加導入に対する耐性について通知する。さらにまた、例えば、骨髄中に、放射線またはラジオアイソotope検出器を移植することもできる。

望ましい態様における別の生物学的パラメータとしては、血管またはリンパ管中、望ましくは、神経節または心臓空洞、特に心房または心室の上流で測定する少なくとも1つの血液質パラメータである。これは、例えば、1つまたは数個の凝血因子の1つまたは数個のセンサを用いて、あるいは、より一般的には、例えば、粘度または線維素を沈殿させる傾向等の血液の凝血能あるいは凝血剤の液化につながるパラメータを測定することにより行うことができる。例えば、プロトロンビン、プラスミノゲン、プロトロンビナーゼ、プラスミン、フィブリノベプチド、蛋白質C、エンドセリン、セロトニン、カテコルアミン、ネクロベプチド、フィブリノーゲン、プラスミノゲン活性剤、LAC I (リガプロテイン含有凝血抑制剤)、EPI I (内因性経路抑制剤)、第VIII因子等の物質の

中の少なくとも1つの血液中の濃度を測定することができる。

この目的で、凝血誘導試験に用いられる1つまたは数個の凝血因子またはその先駆物質の人工的表現を利用することも有利である。この永続的または定期的表現は、特に、下記の方法で行うことができる:

(1) 血液中の不溶性で不变の基材上にこの物質を永久的に固定し、因子の活性サイトをフリーにして血液と接触させ、これらの活性サイトが血液組成中の対応する因子を局部的に引きつけるようにすることにより実施することができる。この固定は、公知の任意の方法、例えば、通常の架橋剤による基材上への吸着、例えば、アビジン-ビオチンタイプの基材との通常の化学的接着等により実施できる。基材としては、このような技術で公知の基材、例えば、ポリマー、酢酸セルロース、ニトロセルロース等を用いることができる。さらに電界効果トランジスタの表面での検出方法を用いることもできる。この場合には、分子を半導体の

表面に固定し、該分子を活性化させて検出すべきイオンまたは分子に反応性のある他の分子と結合させ、上記分子同士が結合してシリカ表面にコーレントで耐性的ある膜を形成する〔M. Sugiによる「Langmuir Blodgett films」、J. of Molec. Electron. 1, 3(1985)、A. Barrand (Barrand)による「超導型誘導體(Conducteurs organiques ultramince) Clef CEA, 6, 42, 1987) 参照〕。

(2) 例えば、多孔質膜の基材を適した低速の拡散。  
(3) 例えば、半年ごとに皮下貯蔵容器を再充填する約数mm<sup>3</sup>/時での局部微灌流。

本発明の変形例によれば、血液組成中で等量の反対物質を形成する少なくとも2つの生物学的因子をこの方法で同時に順次にモニターすることができる。ここで、2つの因子とは、例えば、線維素生成および/または血栓形成の凝血因子と、プラスミン活性剤、プラスミノゲンまたはヘパリンの誘導体等の抗凝血因子である。例えば、D I V C (血管内凝血減少)の場合には、フィブリノ

ゲンレベルの減少と関連して、トロンビンの検出が不十分であれば、診断が可能となる。

これらのセンサまたは分析手段は、例えば、カテーテルにより実施することができる。例えば、カテーテル上に付着させ、保護格子またはストッパー、あるいは望ましくは多孔質膜またはフィルタで囲まれた容器中またはカテーテルの外壁上、あるいは小さい自己グラフト静脈セグメント上で線維素の薄い膜または細い糸またはチューブを用いて、線維素の沈殿傾向を測定することができる。このような測定は、光学的手段(例えば、色および/または分子吸収および/または線維素の厚さに応感するもの)あるいはその他の手段、例えば比較した線維素の質量または検出可能な分子量に応じて異なる音または超音波共鳴の測定により、あるいは、例えば、Aモードの超音波診断による線維素膜の少なくとも1つの寸法の測定により行う。さらに、電気インピーダンス、例えば、オームインピーダンスおよび/または一定または可変の周波数をもつ交流電流の吸収、あるいは凝血も

しくは血栓溶解に関連する巨大分子共鳴を介した超音波の吸収を測定することもできる。この容器またはレーブルは、線維素の沈殿を最小限にするように、V型または先細となっており、通常血流および自然線維素溶解により制御され、その寸法は血液組成に応じて異なる。これは、形成された血栓塊の通過や、線維素膜の拡散を防止するためにパリヤまたは格子で取り囲むことができる。

例として、装置は、カテーテル上で、該カテーテルの前面に対し平行に配置された直徑約2~3mmの短い管状部材を備えていてもよい。この管状部材の軸は血液流がそれを横断するようにカテーテルにはほぼ平行である。カテーテルは、この管状部材の内側または空洞中に、線維素またはフィブリノペチド、線維素のモノマー、プロトロンビンおよびプロトロンビンナーゼ等の物質の検出用センサを備えている。このセンサは、カテーテルと一体となった第1壁と、同じくカテーテルと一体となって第2壁の間に位置する厚さの薄いスリットまたは開口部あるいは間隔から成る。これらの

2つの壁の間の間隔は、正常な血液組成の血液について、わずかな線維素の沈殿を生じさせる厚さを決定することにより、実験的に決定することができる。光ファイバの末端が、これら2つの壁の一つに達し、ここでこの光ファイバは光源に接続され、第2の光ファイバの先端が他方の反対側の壁に達する。2つの光ファイバは、カテーテルに戻り、第1ファイバは発光源に、または第2ファイバは光センサに到る。これらの壁またはレーブル全体は、形成された血液塊の通過および凝集を防止し、線維素成分が逃げるのを防ぐための格子またはストップで取り囲まれている。このセンサには、例えば、上記2つの壁全体の全周間に、必要であれば、センサ上に蓄積したあらゆる線維素を溶解する血栓溶解剤を投入する手段が備えられている。線維素またはその先駆物質の薄い沈殿が、上記壁の2つの光ファイバ末端の間に形成されると、光の透輝が変化し、受けた光の強さは減少する。さらには、色が変わり、光受信に感應する手段は、所定範囲が越えられると、線維素膜が

形成されていることを測定することができる。この装置は、時間を感じた光信号の変化を示すことにより、線維素膜変化の速度または方向に感應することもできる。

下流から所定距離の地点、あるいは傾向の表示のための单一部品上で、カテーテル上かつ上記管状部材中に、ヘパリン、プラスミノゲン、蛋白質C、蛋白質S等の血液溶解を促進する成分の検出器を備えることが有利である。

さらにまた、粒子、微粒子または分子、特に血液組成に関連する物質または因子（そのうちのいくつかはすでに記載したが、特に、可溶性線維素またはその先駆物質、もしくは他の蛋白質、特にフィブリノゲン、プラスミノゲン、プロトロンビン等）のような血液に存在する用度の存在および濃度、さらにはその寸法までも検出することができる。これは、マイクロプロセッサプログラムにより、例えば、回転プリズムまたは多重反射プリズムシステム、および／または公知の光ネットワークおよび／または多重単色源あるいは調節式の

レーザ源により、波長を変えることが可能な光源により実施することができる。決定すべき分子の吸収スペクトルの検出は、例えば、ミクロ熱電対および／または非常に敏感な光電池および／または電界効果トランジスター（FET）、あるいはサーミスタンスにより作動する、もしくは局部充電の検出器と同様に作動する他の手段により実施することができる。また、レーザまたはメーザを用いて、検出によるこれらの吸収および干渉分析を調べることも可能である。干涉の検出および研究により、決定すべき要素に応じて伝送周波数を固定および決定することができる。あるいは、例えば、線維素または因子もしくは線維素の先駆物質あるいはトロンビン形成等の成分について、所定周波数の範囲を走査することにより変えることもできる。

詳細には、一方で、線維素またはトロンビン先駆物質、他方で、ヘパリンおよびプラスミノゲンの薄い固体または半固体膜上で、血液の凝固性および非凝固性の状態を決定する測定試験を行わ

くてもよく、凝血促進および／または抗凝血物質について受容体近傍の物質の液体状の相対濃度により測定できる。これらの受容体は、基材上の不溶化された物質を含む固体状のものか、あるいはすでに説明した液体状液から成るもののかでよい。このようにして、線維素沈殿の誘導を防ぎ、保護格子またはストッパーの必要性を排除する。変形例によれば、凝血および抗凝血因子は、例えば、局部血液循環の流量を低下する小さいチューブ中のロッドの一方の面の不溶性材料に付着して、カルシウム、マグネシウム、もしくはH<sup>+</sup>イオンの局部体全体の換出比により自動的な血液組成の評価を行う。

本発明の変形例に従い、超音波送信機またはその他の手段、パルスレーザまたはその他のレーザを用いて、保護容積中のセンサ上に形成される危険な凝集を破壊または移動することができる。このような凝集体は投与される線維素溶解剤により破壊される。

さらに、パラメータとして、例えば、光学タイ

プの適切な検出手段により、球状の凝集体、特に血小板を使用することもできる。

数mm<sup>3</sup>の容積中のヘモグロビンおよび／または赤血球の測定のための手段を用いて、1リットル当たりのヘマトクリットおよびヘモグロビンを決定することができる。このような分析により、出血、赤血球増加、血液容積中の異常の検出および監視が可能となる。このようなタイプのセンサは公知であり、小型化化することができる。

測定パラメータが予め定めた閾値を越えると、本装置は移植されたポンプおよび容器から血液に自動的、規則的あるいは定期的に、減少した量の線維素溶解剤または抗凝血もしくは抗出血薬剤もしくはその他の化合物、例えば、結露(dropwise)を投与することができる。

反対に、測定中、パラメータが予め定めた閾値を下回る場合には、線維素溶解剤または抗凝血剤の投与は中断される。装置が測定を行なう周波数は、治療薬の効率およびその効果、例えば、効能の速さや期間、その半減期、ならびに、患者固有の体

質に適合させる。例として、順次行う測定の間隔は、1秒の何分の一～数時間の範囲でよく、その測定は連続的でもよく、少なくとも間歇的である。

明らかに、装置が数種の化合物、例えば、相補または拮抗化合物、あるいは独立した化合物を投与するときには、1つまたは数個の異なるパラメータが、各検出に対応する！つまたは数個の異なる閾値と共に含まれててもよい。

特に望ましくは、本装置は、次に挙げるパラメータの少なくとも1つ、望ましくは数個を測定することが可能な1つもしくは数個のピックアップを備える。

(1) 質量の増加が凝血能亢進の傾向に対応するのに対し、質量の減少が血栓溶解の傾向に対応するよう、例えば、心房または心室中等の血液循環中に適切に配置した基質上の線維素の小さな膜または塊、あるいは、線維素または1つもしくは数個のその先駆物質を含む小さな膜または塊中の変化の出現。既存の方法では、解説に時間がかかる不連続的な体外サンプリングを必要とするのに對

し、本発明では、血液組成の変化を迅速に監視することができる。選択的に、低い電圧をこの膜に印加し、

(2) 公知のカルシウムイオン選択性膜を基材とするセンサによりこの膜またはフィルムもしくはすぐ近傍のカルシウムおよび／またはマグネシウムイオンの濃度を測定し、別のセンサで血液中の他の個所で測定したカルシウムイオンの全体濃度と比較した局部カルシウムイオン濃度の変化を即座に監視することができる。このカルシウムイオン濃度の変化は、血液の凝固度に関連する。

例えば、上記の小さな膜は、カテーテル上に支持され、予め定めた負の電圧を印加したそれ自体は公知の薬剤ガラス等の表面上に形成することができ、これは群体を活性化させるプロトロンビンの局部形成と、凝血の傾向を生じさせる。

この負の電圧の値は、時間または場所、上記表面、あるいはこのような表面の連続物に応じて異なる。従って、測定手段は、最も速い沈殿増加に応対する電圧の値を考慮に入れる。

選択的に、上記表面には、線維素または先駆物質の形成に影響を及ぼし、不活性化されている、あるいは、例えば、負の電荷を帯びた表面上に、適切な手段で付着している先駆物質または他の因子が存在してもよい。

パラメータの測定値が比較される閾値を決定する手段により、人による閾値の調節および望ましくは自動調節が可能となる。これらの手段は、心臓シミュレータ用の遠隔操作装置のように、器官外部から遠隔操作され、外部モニタで視覚的に表示されることが望ましい。

本装置は、閾値決定手段と関連して、論理または類推比較手段を備え、この手段は、測定値とプログラム化した閾値とを比較し、閾値が越えられた場合、望ましくは、この超過の病理もしくは代謝上の重要度を制御する手段からの許可を得た後、過量の薬剤を循環中に投与するものである。

これらの投与手段に、投与すべき物質を含み、少なくとも1つの心室内または体内チューブを通して、プログラムされた量の物質を投与すること

ができる1つまたは数個の移植されたポンプと貯蔵容器を備えれば有利である。

投与量の決定は、全く従来の方法に従い、活体度、クリアランス、半減期等の選択した薬剤に関する通常の要因を考慮に入れて、医師が行うことができる。この目的で、移植されたポンプは從来の投与量調節装置、遠隔制御手段、例えば、電磁手段を備え、この手段は、器官の外部からラジオ制御またはその他の手段で医師が制御を継続できるように設置するのが望ましい。

これらの手段は、例えば、全般的血液、静脈、もしくは動脈系、あるいは、局部的な、予め定めた血管、例えば冠状動脈または頸動脈に接続することができる。

本発明が、冠状動脈の保護用装置に適用された場合には、自然治癒のため、薬剤容器からのチューブが冠状動脈中に達するようになるのが望ましい。このとき、上記チューブは、空洞内カテーテル中に含まれるチューブであるか、そのようなカテーテルに付随するのが望ましい。例えば、上

記チューブは、心筋をその先端で横断し、心外膜を通過した後、問題の冠状動脈に接続することができる。しかし、別の血管、もしくは心臓空洞、心房、心室、あるいは組織中に物質を投与することもできる。

同様に、このような態様では、冠状動脈インビーダンス測定用の電極に接続された導体が心筋を通過し、望ましくは、右の心室空洞中の心臓刺激装置のカテーテルと接合するが望ましい。

本発明に従う装置の重要な改良点によれば、この装置は、監視される動脈系の心臓および/またはパルス周期に感応する手段を備えることができる。これらの感応手段は、パラメータの測定手段を制御し、周期の予定したもしくは既知の時点での測定を可能にする。

本発明の特に望ましい態様に従えば、心臓周期に感応する手段は、例えば、心臓周期の器官に感応する手段を備える。また、これを決定する電気活性化の原点および伝播を含むこともでき、このようにして、閾値が越された場合、この機能の病

理学的または非病理学的特性を評価し、自動的な介入の是非を決定することができる。

この検出は、予め定められたプログラムに応じて、閾値および/または治療方法を修正するのに用いられる。

周辺動脈については、移植されたバルス検出器または動脈内または周辺圧力センサ、あるいはその他との公知の装置を使用することができる。

白血病等の血液疾に対する保護については、検出した画像分析のための手段に備えられた赤血球の測定および/または算定手段に付属する光学セルまたはファイバースコープ内視鏡の光学末端を配置することができる。データ収集のための光学素子は、例えば、胸骨中のリンパ神経節または骨髓内部に配置する。骨内もしくは周辺の電極もまた心電図検査用の電極として、あるいは電気インピーダンス変化の測定用に使用することができる。

心臓および/または心臓の冠状動脈の保護のためには、例えば、ザクト・アメリカ合衆国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号に記載さ

れでいるように、少なくとも1つの先行する心臓周期、あるいは、それより前の数回の周期の持続時間、さらに望ましくは、電気的活性化の伝播の質にも感応する手段を備えれば特に有益である。

このようにして、例えば、期外収縮について、期外収縮の初期発症、ならびに機械および心筋の代謝パラメータから得られる期外収縮の潜在性に基づく閾値を自動的に修正することができる。

例えば、頭拍については、血栓症はないが、冠状流量の突然の現象を引き起こすことになる機械的現象における震幅の減少および代謝の変化は、冠状血栓症が別の手段により同時に検出される場合を除いて、所定量の純粋な血栓溶解もしくは冠状血管拡張薬を投与するための正当な理由としては考えない。

さらに、心臓またはその冠状動脈の保護のために望ましい細胞において、心電図および/または圧力変化および/または心臓空洞の容積変化に感応する少なくとも1つのセンサ等の心臓の電気的現象のデータ収集のための手段を備えて、測定手

段を制御することにより、周期の予め定めたもしくは既知の時点、特に収縮期または拡張期における測定を実施することができる。

このような装置では、拡張期と収縮期間の電気インピーダンスのようなパラメータの基または活性化は、閾値もしくは限界分岐点と比較する。尚、このような閾値および限界分岐点は、固定することができるし、あるいは、特に心臓周波数および/または動脈圧に応じて、ならびに、例えば、血液カテーテルアミンまたは心筋内カテーテルアミンの検出レベルに応じて自動的に調節することができます。

さらに、心電図、血圧および凝血傾向（凝血系の少なくとも1つの因子の変化の検出により）を検出することが望ましい。本装置は、次のように操作するのが望ましい。

(1) 心電図の虚血変化および凝血傾向の実質的増加が同時に検出された場合には、装置は、冠状の血栓症が存在するとして、所定量の抗凝血剤を血流中に投与する。

#### 実施例

第1図から分かるように、本発明の装置は体内的器官中に完全に移植（インプラント）されでいる。この装置は、移植可能な心臓刺激装置（心臓ベースメーカー）に類似した移植可能なハウジング(I)を有している。このハウジング(I)の構成は以下で詳細に説明する。このハウジング(I)から出した複合静脈カテーテル(2)は右心室(3)へ伸びている。この心室中、特に心房中には、所定数の検出電極と、各刺激電極とが備えられており、これら電極はカテーテル(2)中の導線を介してハウジング(I)中に収納された心臓刺激装置に接続されている。カテーテル(2)は刺激電極(4)からさらにチューブ(5)となって伸びている。このチューブは心筋筋路(6)を介して心筋表面まで達し、その先端は冠状動脈(9)中に挿入されたカニューレ(7)で終わっている。

チューブ(5)はシース（外側被覆体）で覆われているのが好ましい。このシース中には所定数の導線(8)、(9)が埋め込まれており、各導線の先端はシースから露出されて電極(4)、(5)に接続されている。

(2) 心電図が正常で、凝血傾向が実質的に増加している場合には、心臓外血栓症または血液の損失が起こっていると判断される。心臓内圧力が徐々に減少している場合には、抗凝血剤を投入しない。圧力が減少しない、あるいは急速に減少している場合には、装置は所定量の抗凝血剤を投入する。变形例では、動脈樹状構造の超音波検出が作動して動脈（大脳も含む）血栓症を検出するが、この場合には抗凝血剤が投与される。

別の变形例として、本装置は、警告用の光または音の信号を出し、患者または医師に外部制御装置を作動させる。この外部制御装置は、移植装置に所定量の血栓溶解剤の投与を命令するか、患者に口経抗凝血剤を服用するように告げる。

外側制御および監視装置は、手による凝血检测の設定または中断ができるよう移植物に接続され、センサからの情報を監視し、警告信号を発生し、医師が移植装置の閾値を修正できるようにすることができる。

これら電極④、⑤は、脚部切開手術によって冠状動脈の周りに配置された2つのリング、詳しくは弾性リング⑥、⑦の内側に支持されている。電極を有する各リング⑥、⑦の内径は冠状動脈を圧迫したり、狭窄が起こらないように充分に大きいものにする。カニューレ⑧は上記の手術中に冠状動脈⑨中に挿入される。

上記複合カテーテル⑩は、右心臓内路を介して心臓を刺激し且つその信号を検出する従来公知のカテーテル用の全ての電極および導線と、電極④、⑤に到る導線を備えたチューブ⑪とを有しているということは理解できよう。チューブ⑪の末端は適当なマイクロ弁を介して所定量の薬剤、例えば、クロキナーゼ、ヒルジン、tPA(組織プラスミン活性剤)を投与できる小型ポンプに接続されている。

本発明の別の変形例では、心臓の外科手術を必要とせずに、上記装置が動脈中に単に挿入される。この場合には、チューブ⑪と、リング⑥、⑦とを省略し、カテーテル⑩を従来の刺激カテーテルに

する。そして、選択した冠状動脈の1つまたは数個の部位に、動脈カテーテルを介して、例えば、大腿動脈を通して、公知の方法に従って冠状動脈内プロステシスを挿入し、このプロステシスを冠状動脈内壁に押付ける。このプロステシスは、例えば、円形または管状で、少なくとも2つの電極を成す導電要素を備え、これら2つの電極間の動脈部分における血液インピーダンスを測定することができるようになっている。場合によっては、動脈に沿って2つ以上の電極を配置し、動脈に沿って複数の動脈部分における血液インピーダンスを測定することもできる。冠状動脈内プロステシス上に上記のようにして配置された電極は動脈部分に沿って伸びた非常に細い柔軟な導線を介して(これら導線はひとまとめてされているのが好ましい)、引出口、例えば、大腿動脈の引出口まで伸ばされ、皮下で移植された状態で、そこ接続されると同時に、上記ハウジング⑫中に収納されている電子手段に接続される。

好みらしい変形例では、上記④、⑤のような動脈

電極は自発的エネルギー源または、例えば、心臓刺激装置のハウジング中に収容された体内送信器からの高周波またはヘルツ送信によって給電される。同様に、インピーダンスの測定値は公知の方法で体内受信器に送られる。

第2図は上記ハウジング⑫中に収納された装置の一部の概念図である。この装置は自動リズム式の抗顎拍刺激装置で有している。この抗顎拍刺激装置はアメリカ合衆国特許出願第3,857,399号および第4,052,991号に記載されているタイプのものが望ましい。必要に応じて、この刺激装置には完全に自動式的ディフィブリレーターを備えることもできる。このディフィブリレーターの例としてはザクトのフランス特許第1,237,702号(1953年7月11日)に記載のものや、ザクトのフランス特許第74/01383号に記載の移植可能なものが挙げられる。

上記ハウジング⑫は、さらに、電源、例えばリチウム電池および/またはバッテリ、蓄電器またはコンデンサを再充電するためのエネルギーを定期

的に経皮伝送する手段を有している。移植可能な刺激装置に用いられる最新の電池は、電気消費がかなり高い場合、例えば、超音波送信器を作動する場合にも、患者が再充電または交換をする必要がないだけの充分な長寿命を有している。また、移植が可能な公知の原子力(同位体)電池を使用することもできる。

上記刺激装置は、上記アメリカ合衆国特許に記載された方法で検出器と刺激器とに接続されたマイクロプロセッサ等の論理装置に公知の方法で接続されている。特に、この論理装置は右側心臓空洞内電極と、心臓外電極、例えば、ハウジング⑫上の電極とで心電図を取る操作を補助する。この方法で得られた心電図(ECG)の特徴の1つは、心電図の瞬間的リズム、すなわち、2つのQRS複合波を分離する時間が得られる点にある。

刺激装置は前記ザクト特許に記載の自動アンチ不整脈手段を含み、リズム障害の周波数、詳しくは少なくとも1つの空洞または心臓壁から取った自発的電気信号の形状を検出することによっ

リズム障害を感じる。公知の危険信号を感じた場合には、上記特許に記載の電気的刺激、特に、刺激のリズムを高める電気的刺激がこの刺激装置側から自動的に送られる。

本発明では、カテーテル②と、外側チューブ③と、それに附属する導体（冠状動脈に接続あるいはその内部の電極用に設けられている導体）を、アメリカ合衆国特許出願第4,754,753号に記載のカテーテルと同様な構造とし、且つハウジング①内部に、心臓の各脈動時のベクトル心電図を出すことができる上記特許に記載の手段を設けることができる。

第2図の概念図に示すように、ハウジング①に収納された装置には、さらに、正方形波パルス、正弦波パルスまたはその他のパルスの発生器または発生源③あるいは一対の導線④、⑤で構成される回路に連続した正方形波パルスを送ることができる連続的電流供給源が備えられている。パルス列の持続時間は、例えば30 msで、周波数は5～25 Hzで、電流は10～30 μAである。インピー-

ダンス（またはコンダクタンス）測定回路④は対を成す冠状動脈電極④、⑤からの一対の導体に電気的に接続されていて、上記発生源③から電流パルスが送られる間のインピーダンスを測定する。この測定回路④は対応する周波数に同期されている。

上記のパルス発生源③とインピーダンス測定回路④は、心電図の周波数を閾値として、心臓刺激装置側を介して制御することができるようになっている。

インピーダンス測定回路④はマイクロプロセッサを用いた手段で構成することができる。このマイクロプロセッサは一つのサイクルの最大インピーダンスと最小インピーダンスとの差を計算し、この測定結果を比較手段⑤に送る。この比較手段はマイクロプロセッサまたは比較器で構成することができる。この比較手段⑤の第2入力端すなわち閾値は電位差計⑥で与えられる。この電位差計⑥の閾値は調節可能である。この比較手段⑤の出力はポンプ制御回路⑦に送られる。

このポンプ制御回路⑦は、パルスが比較手段⑤から送られてきたときに、ハウジング①中に収納されたポンプのモーターを作動して、問題の冠状動脈（sic）中に所定量の薬剤をチューブ⑤を介して投与する。

以下、正常操作時の操作を第3図を参照にして説明する。

パルス発生源は電極④、⑤にパルスを送り、対応するインピーダンス測定回路④は電極④、⑤間のインピーダンス差を測定する。これによってインピーダンスの変化パターンを示す曲線Cが得られる。また、インピーダンス測定回路④は心臓刺激装置が検出した心臓の電気的周期に感應する。この周期は心電図の一連のQRS複合波の形をしており、刺激装置によってパルスIに変換された形でインピーダンス測定回路④に送られる。インピーダンス測定回路④はさらに一つのサイクル中に測定された最大インピーダンスと最小インピーダンスとの差 $i$ を検出する。同一サイクル中のこれら2つのインピーダンス値の差 $i$ は比較

手段⑤に送られ、そこでこの差 $i$ とプログラムした閾値とが比較され、閾値を超えた場合には、ポンプを制御する回路⑦が作動される。

インピーダンス差 $i$ と比較される閾値は固定値でもらいが、1回または複数回前のサイクルの持続時間と始点とを考慮にいれてプログラム化することもできる。これとは逆に、一定の閾値が維持された場合、例えば、前のサイクルが異常に短い場合には、サイクルから独立して、ポンプを制御する回路⑦の駆動を阻止する阻止回路を設けるのが好ましい。

すなわち、例えば、刺激装置の検出器が一定の周波数閾値、例えば150 pmを越えた頻拍を検出した場合には、刺激装置のマイクロプロセッサがポンプを制御する回路⑦を抑制して、この装置がポンプに、一回当たりの最大インピーダンスと最小インピーダンスとの差が閾値以下に減少したとしても、プログラム通りの薬剤の投与を行わないように命令する。

同様に、これらの阻止手段によって、短いサイ

クルおよび／または異所性心拍動サイクルの次に正常なサイクルが持続している間にも、上記装置の作動を阻止せざるようになることができる。

改良型の変形例では、上記の差 $i$ が閾値より小さくなつたことを最初に検出した場合には、モータ制御回路(60)を作動しないようによく本発明の装置を改良することもできる。さらに、上記の差 $i$ が閾値より小さくなつたことを1回または複数回連続したサイクルで検出された場合に限って、モータ制御回路(60)を作動せざるようになることができる。

上記各サイクルのデータを心電図から得る代わりに、他の手段、例えば、空洞内の圧力センサおよび／または心筋圧力センサおよび／または動脈圧力センサから得ることもできる。

本装置は、医師が、上記の阻止条件で閾値を越えたことを検出する毎に投与する（これは、即座に処置でき、特に迅速に医薬を投与できるという利点がある）か、あるいは、閾値以下に減少したことを所定回数連続して検出した後に投与する

（これは冠状動脈流量がほぼ一定の異常度になつた時にのみ投与するという利点がある）かを選択できるように調節可能に設計されているのが望ましい。

本発明の別の実施例では、冠状動脈中に小型の圧電（ピエゾエレクトロニク）センサを上記の実施例と組合せて用いるのが好ましい。すなはち、少なくとも1つのセンサ、望ましくは数個のセンサを、例えば、可能であれば冠状動脈に沿つて分布させたリング型電極上に配置する。そうすることによって、冠状動脈の1つまたは複数の部位における圧力曲線を各サイクルで得ることができ、これとインピーダンス測定とを組合せることによってインピーダンスと圧力との積から流量／圧力比で表わされる強度（マグニチュード）を得ることができる。

冠状動脈中の上記圧力曲線は、インピーダンス曲線に類似したマイクロプロセッサによって解析することができる。特に、本発明の装置は、圧力曲線のパターン変化または電気的周期と比較した

圧力曲線のパターンの時間遅れの他に、冠状動脈中の血液の流れと逆流の圧力曲線の交点を検知することができる。

第4図は本発明の他の実施例を示している。この実施例では、ハウジング(1)中に収納された装置の部分は上記のものとはほぼ同じであるが、カテーテル(2)には、心筋を通過して1つまたは複数の他の冠状動脈に達するチューブが延長されていない。

このカテーテル(2)の末端(101)は、心筋の頂に向かう右心室の基部の所で、心筋中に若干の距離だけ挿入されている。挿入距離は、例えば4～8mmである。この末端(101)には、先端から、圧力センサ(102)、カテーテルの両側の2つの電極(103)および(104)が順次取付られている。2つの電極(103)、(104)は心筋中で若干離れてV型の投射点を形成している。カテーテルにはさらにカリウムとH<sup>+</sup>イオンのセンサ(105)と(106)が取付られており、その次にV型に開いて投擲する2つの電極(107)と(108)とが設けられている。心室中のカテーテルには、他の電極と他のセン

サ(110)、(111)、(112)の他に、例えば、血液中のカリウムとH<sup>+</sup>イオン、さらには凝血能、特に血液プラズマおよび／または血液形成物に関する少なくとも1つのパラメータを検出するための圧力センサ(109)が設けられているのが好ましい。

互いに数mm離れた2つの電極(103)と(107)はパルス発生器(30)、電極(103)と(107)間のインピーダンス測定回路(40)に接続される。上記の電極(104)と(108)は、それらの間で、心筋のこの領域における局部心電図を検出する。このようにして、局部電気インピーダンス、心電図および心筋の圧力メカノグラムが得られる。

心筋中に挿入されたカテーテル部分には、起こり得る出血を検出するためのヘモグロビンとミオグロビンとを区別する選択的な光検出器を配置することができる。

以上のように、本発明の装置は、局所的二極心電図および／またはそれに対応したインピーダンス曲線および／またはインピーダンスピークまたは最小値の時間遅れによって決定される一つの心

臓周期中の最小および最大インピーダンスの差をプログラム化された閾値と比較することができる。本発明の装置はさらに閾値を記憶して、この閾値と、一つの心臓周期中の圧力の最大値および最小値、圧力曲線の形および心臓周期に対するビータ圧力または最小圧力のあらゆる変位を比較することができます。

さらに、異常なカリウムイオンの拡散または異常なpH変化を感じることができます。

本発明は、当然、変数の数を設定することができる。特に、冠状動脈または副冠状動脈中の血液流量の通過または沈着を検出するための手段は互いに異なっていてもよい。

電気インピーダンスは、動脈のまわりに電極を配置して測定する代わりに、動脈内電極を使用して測定することもできる。この動脈内電極は、例えば、冠状バイパスを動脈内膜プローブを用いて行うばかりには、例えば、動脈中に挿入された単純な導管にすることができる。

人工心臓の移植（これは、1953年に本発明者に

より動物への移植に初めて成功した）をした場合には、動脈、特に、頸動脈および大脳動脈を保護することが特に重要である。しかし、凝血能または凝血能の不足を検出するための試験と、血管出血試験および血液粗成試験は装置により制限されることになる。

上記のインピーダンス測定ではない血液流量を後知する電気手段を用いることもできる。例えば、ドップラー効果に基づいて作動する超音波送信器と受信器、あるいは、光源用の光センサが使用できる。しかし、これらに制限されるわけではない。

さらに、体内の血液流速出器を用いる代わりに、アメリカ合衆国特許第4,754,753号に記載のようなベクトル心電図の検出手段を用いて、データリゼーション間と再分極間の電気伝播の始点とファクタとを収集することもできる。これらベクトル変化を調べることにより、虚血が発生した心筋領域を少なくとも近似的に決定することができる。この領域での上記ベクトル変化が一定の閾値を超えた場合に、本発明の装置は、空洞内の

循環系にまたは冠状動脈の血管中に直接、あるいは医薬を選択的に投与するために接続される3つの主冠状動脈に所定量の薬剤を投与する。

第5図と6図を参照することによって、線維素（フィブリン）の沈着厚さの変化を光学的に測定するセンサ（112）の一実施例を見ることができます。このセンサ（112）はカテーテル（2）の空洞部内に配置される。図面において、カテーテル（2）は直径約4mmである。適当な形状をした空洞部（150）は網製格子によって外側が覆われており、その網製格子には孔、例えば3/10が形成されており、格子の目の直径は1/10mm以上で1~2mm以下であるのが望ましい。好ましい寸法は、例えば約0.8mmである。この格子には定期的に超音波が照射されて、血液を凝血させる傾向のある血液成分が剥がされる。空洞部（150）の中央部分には光ファイバの束を収容したアーム（152）がある。この光ファイバの束は従来の光学装置に導かれて、その先端はカテーテルの長さ方向に沿ったファイバの束（153）で終わっている。この反対側には空

間（154）を介してアーム（156）中に収納されたファイバの束に到る光学的手段（155）が備えられている。この光ファイバの束はアーム脱（152）を通過して空間（154）中に光放射を送ることのできる光源に接続された斜め部分（153）と再合流している。光は光学的手段（155）によって感應され、光ファイバの束（156）を通して測定手段へ再伝送される。空間（154）の、光学的手段（153）と（155）との中间には格子（157）が備えられる。この格子は電気導体であることが望ましく、定期的に超音波振動で凝血成分を除去することができるようになっている。この格子はこの空間内でアーム（158）により支持されている。格子（157）の下部には電界効果トランジスタ（159）が設けられ、望ましくは負の電圧が加えられる小さな電極（図示せず）が取付かれている。格子とトランジスタ（159）の全体は、網目の開口部が3μmである非常に細かい格子（160）中に収納されている。この格子は、例えば、直径1~3μmの炭素繊維等の繊維の糸で作ることができる。

このカーテールが血液中に配置されると、血液流は格子 (151) を通過して、空洞部 (150) 中をある程度循環する。血液は細かいグリルを通して空間 (154) 中に入るが、血液の形成塊は格子 (160) の直径が小さいため上記空間中に入ることができない。場合によっては、格子 (160) に形成塊をはね返す負の電位を与えることができる。形成した線維素は格子 (157) 上に沈着させるのが望ましい。そのためには、格子 (157) を予め線維素膜で被覆しておくか、線維素と、格子上で不溶化する特定の先駆物質または因子等の線維素形成を誘導することができる物質とを組合せたもので被覆しておくことができる。空間 (154) を通過した光は強度が減少し、そのスペクトルは格子 (157) 上の線維素の存在または不在と、線維素膜の厚さに応じて変化する。トランジスタ (159) はカルシウムイオン濃度に感応する。格子 (160) の下部に、線維素の形成を促進する負の電位を与えることにより、先端に向かって厚さが減少する沈着物を観察すれば有利である。この厚さの空間的变化はファ

イバ東 (156) の各ファイバで受信した各面素を解析することによって分析することもできる。また、アーム (158) 中に 1 または数本のチューブを設け、必要に応じて空間 (154) 中に所定量の線維素融解剤、例えば、プラスミノゲン、ヘパリン等を供給して、上記空間中に形成される線維素の量を制限することもできる。なお、格子 (160) が破損した場合には、危険な大きさの線維素が循環系系に入ることは格子 (151) によって阻される。

電気インピーダンス測定用のパラメータ、例えば、必要に応じて変調されたレーザまたはメーラ、超音波、音波の送信器および/または受信器等のパラメータを測定するための各種手段は、それらの器官内での空間的位置が体外からの遠隔操作によって行なえるようになっているのが好ましい。また、これら手段の機械的移動に必要なエネルギーは、遠隔伝送、例えば、高周波数により供給することができる。本発明の装置のエネルギー源は、例えば、原子力電池または通常の電池にするか、外部からのエネルギーを受ける埋込み式の受信器にし

て、この埋込み式の受信器によって本発明装置の特殊操作と遙距に消費電力に必要なエネルギー、さらには電源の全てまたは一部を再充電するようになることができる。

すなわち、例えば、心臓または心臓傍位に埋込んだ超音波の送信器、検出器に、遠隔制御によってモニターされる可動または回転可能な送信-受信ヘッドを取付け、発振源の超音波の心臓エコードまたは心臓隔壁エコー図を埋込んだ移植装置のメモリに記録し、それを遠隔制御により外部に再送信することができる。

骨または細胞の構造を調べて、方向付けるために、内視鏡を用いた光学手段を用いることもできる。

第 7 図に示すカーテール 2 は、多孔質膜によって取り囲まれた補強部材 113 を備えている。この多孔質膜は、プラスチックレーザーに用いられている膜、例えば、0.5 μm の孔を有し、孔/全体表面積の比が約 60% のポリアミドまたはポリテトラフルオロエチレンの膜にことができる。この多

孔質膜の代わりに、同様な多孔率を有するフィルタ、特にセラミックまたは熱分解炭素のフィルタを使用することもできる。血漿分子や血漿蛋白質は多孔質膜 114 を容易に通過して補強部材 113 中に入ることができるが、血小板、赤血球およびその他の細胞はこの膜を通じて空間 113 内に入ることはできない。比較測定のために、血小板に対して少なくとも部分的に通過性のある膜を備えた第 2 の立体部を設けることもできる。このカーテールには、上記の多孔質膜と接触した多数の公知形式の小型超音波発信器が備えられている。これらの発信器は、多孔質膜 114 を結まらせる可能性のある血小板、線維素、その他の沈着物をこの膜から排除するために、定期的に作動される。また、多孔質膜に可変電圧を印加することによって、選択的浸透度を調節することもできる。

補強部材 113 の中心では、カーテールから垂直アーム 116 が伸びている。この垂直アーム 116 はカーテールに固定されており、その末端には、例えば、底面が正方形の平行六面体の形をした厚さ

の薄い線維素の小ブロック 117が支持されている。このブロック117の上側の正方形面は光伝達体118の光学的末端の方を向いている。この光伝達体は、例えば、ファイバ30,000本を全体の直径が1mmとなるように束ねて構成された内視鏡である。これらのファイバの10%の他端にはレーザまたはその他の発光ダイオードのような光源に接続されていて、光を上記線維素ブロック 117に導く。また、残りのファイバは反射光を受け、それをガイドして反射光の強度または質および／または線維素ブロック 117の外側輪郭形状を感知する検出手段または分析手段へ導く役目をしている。

変形例として、上記光伝達体 118中を通って帰る光、場合によっては減衰光を充分光測定することによって、光の密度または吸収を測定する手段を設けることもできる。

光伝導体 118の末端には50°の視野角度と数十分の一ミリの深度の公知形式の光ヘッドを備えることもできる。

血液が凝固する傾向が強くなると、線維素が線

維素ブロック 117上に沈着して、その厚さが増加する。この厚さが一分子層または数分子層に対応する厚さに増加した場合には、検出・分析手段により知ることができる。同様に、増加しつつある線維素が上記正方形周辺部に堆積していくことは上記光伝達体によって知ることができ、この情報は分析手段に送られる。

本発明の装置では、血液中に線維素溶解因子が過剰にある場合には、反対に、線維素サンプルの厚さおよび／または大きさが減少することを検知する。

線維素を完全に消失させる場合には、線維素を固定する役目をする上記アーム 116の表面、例えば多孔質セラミックまたは致密な濾布有するガラスの表面に線維素が存在しなくなるまで（上記の光伝達体 118またはそれ専用のファイバ群126 を用いて）光学的に検知しながら、洗浄用超音波発信器 127を作動して、自動的に洗浄する。

一般には、上記のようにして洗浄した表面には新たな線維素が自然に沈着してくる。しかし、こ

の表面の近傍にフィブリノーゲンまたはプロテロンピンを供給することもできる。これらのフィブリノーゲンまたはプロテロンピンは、例えば、上記表面からわずかに離れた所に設けた小さな容器あるいは上記アーム 116の近くに設けたミクロの孔を有する多孔質容器中の培地（この培地には、フィブリノーゲンおよび／またはプロテロンピンを細胞融合して作ったバクテリアまたは細胞が培養されている）から供給することができる。

光ファイバの末端と向き合った上記アーム上に線維素ブロックを配置する代わりに、光伝達体の末端、例えば、この光伝達体の末端の中心部に非常に小さい線維素サンプルを付着させておくこともできる。この場合には、光伝達体によって、このサンプルの厚さ変化、すなわち、反射光の変動とサンプルの数の増加（これは、遮断された光ファイバーの数の差として表わされる）を知ることができる。

場合によっては、光伝達体の末端のまわりに超音波送信器を配置し、線維素層の厚さが所定値を

越えた時または完全に消失した時に、超音波による洗浄を実行することもできる。

公知の手段を用いた変形例では、多孔質膜 114を省略して、光伝達体の末端を中空の多孔性ファイバの短い円筒部分に挿入し、この円筒部分の一方の末端をファイバ末端で塞ぎ、他方の末端をストッパーで閉じることもできる。この場合には、中空ファイバの内側の容積は光伝達体から観測されるもので、その内部に配置された線維素サンプルを内側容積の変化により分析することができる。

別の実施例では、本発明装置に、医療を迅速に投与（好ましくは、血管内または心臓空洞内のチューブを介して投与）するためのポンプまたはその他の手段が備えられている。この手段は、発作が起こった場合には、患者は外部遠隔操作を作動して、適量の薬剤、特に、血栓溶解剤および／または血管拡張剤および冠動脈狭窄薬を直ちに投与できるように、外部からの遠隔操作、特に患者自身により作動することができるようになっている。投与量は通常の投与量の約5～20%でよい。ポン

ブの代わりに、移植した収縮式の貯蔵容器または柔軟または彈性のある貯蔵容器を用いることもできる。これらの貯蔵容器を、外科医が筋肉、例えば、脚部または背の筋肉から切り離した部分、すなわち血管-神経束とつながっている残りの筋肉部分で覆い、この筋肉部分を筋肉中に移植し、移植された電源により供給される電気インパルスを伝える電極によりこの筋肉を刺激する。上記の変形可能な貯蔵容器には、必要に応じて、筋肉収縮時に所定量の医薬が投与されるようにするための公知タイプの定量供給手段を設けることができる。

好ましく実施例では、本発明は埋込み式装置に液体医薬を貯蔵するための公知の容器を設けることができる。この容器は皮膚の下、例えば、筋膜の所の皮膚の下に移植されて、公知の皮下注射方法で注射針を用いて医薬が再充填できるようになっている。また、この容器は彈性壁を有し、この弾性壁は医薬が再充填された時には膨脹し、内部の液体に圧力を加えるようになっている。この容器の出口は弾性のあるマイクロ弁を介して可撓性の

あるチューブに接続され、このチューブはベースメーカーのカテーテルの心臓外の部分へと延び、心臓内、好ましくは、公知のように心耳のカテーテルの分岐路を介して開口している。上記チューブはこのカテーテルの内部で逆止弁を介して心耳内に開口している。この逆止弁は、医薬を供給は供給できるが、心耳中の血液はチューブ中に流入しないようにするためにものである。この弁は移植したベースメーカーのハウジング中に配置した手段によって電気的に駆動されて、この弁が開くと加压下の液体医薬が容器中から心耳中に供給され、血液と混合される。この医薬の投与量は弁の開口時間によって調節することができる。必要な場合には、小さな補助容器、例えば、主容器から医薬を別けて供給される数ミリリットルの補助容器を用い、この補助容器を心耳内のカテーテル上に取りつけることができる。この補助容器には主容器からゆっくりと医薬を供給し、その内部の医薬は迅速に投与できるようになっている。

ある種の治療薬の場合には、治療薬を投与する

上記ポンプを用いる代わりに、固体支持体上に不可逆的に治療薬を固定することも可能である。この支持体は、例えば、リンパ液または血液と交換作用のある組織中の血管またはリンパ管に配置される。支持体自体はニトロセルロース、シリカあるいはシロキサンで作られ、活性分子の固定は公知の手段、例えば、免疫試験またはアフィニティーカロマトグラフィーで使用される手段により実施することができる。支持体は、例えば、帯状または網状の形態に固定することができる。支持体上に不可逆的に固定できる薬剤としては、特に、特定のプロテアーゼ、ヘパリン硫酸、ヒトのレウセルビン<sup>-1</sup>、グルマタン硫酸、抗ビタミンK、蛋白質CまたはS、因子ATIII、トロンボーグロブリン、蛋白質Cの特定の抗抑制剤等の抗凝血因子および/または特に、蛋白質C、分子T<sub>PA</sub>、抗プラスミンアルファ-2-抗プラスミンA-2-AP、因子IIIaおよびカカリケリンのような天然プラスノゲン組成活性化因子を放出を刺激する線維素溶解剤を挙げることができる。支持体上に線維素のよ

うな物質が沈殿することを防止するために、超音波を用いることもできる。また、支持体上に、活性化したプラスミノゲンを固定することもできる。また、必要に応じて、検出結果に基づく自動バイロット命令が有った場合のみに生体に支持体上の活性表面が供給する手段を設けることもできる。この手段には、機械的シャッタ、あるいは、例えば、自発的に反応を活性化させて、Ca<sup>++</sup>やMg<sup>++</sup>のようなイオンを吸引または排斥する静電気格子を設けることができる。さらに、分子が生体に供給されない休止位置と、分子が、例えば、大静脈または心臓の心耳の所のリンパ液または血液の循環系に供給される展開位置との間で、収縮または膨張可能な表面を有する支持体を設置することもできる。

この装置は、小さなバンドのような支持体上で、血液凝固能を発揮および/または抑制させることができるようにになっているのか好ましい。この小さなバンドは分子膜（例えば、ラングミニアープロジェット方法により得られる）で覆った後に血

被またはリンパ液中にしたものである。上記分子膜には種々の凝血分子（プロトロンビン、トロンビン、 $\text{Ca}^{++}$ 架橋部をもつフィブリノゲン、凝血モノマー、セルベントピールス等）と、抗凝血分子（ヘパリン硫酸、プラスミノゲン活性剤、プラスミン、蛋白質C、AVK、ヒルジン、酢酸-サリシル酸等）が線状または点状に付着活性化される。支持体上に固定・分布されたこれらの分子は、問題の分子の官能鎖を完成させる傾向のある特定の分子と、これらの分子の活動を阻害する傾向がある特定の分子とを引きつける。血液中に形成された局的な蓄積物または微細沈澱物は光学的手段、例えば、検出すべき分子群と向き合って配置されている光ファイバによって定量的および定性的に同定することができる。例えば、抗体薬のよな互いに異なる凝血系の2つの分子を、わずかな距離、望ましくは1mm以下の距離を置いて、幾何学的に反対側にある2つの点に配置するのが好ましい。互いに異なる抗体薬または相補剤を、カテーテルに沿って階段状に並べることもできる。1つの拮

抗剤または相補剤の群の両端は、その間に形成される蓄積物によって一方の点から他方の点へ光が伝わるように、光伝達体上に設けることができる。従って、凝血の異常性で不足または過剰の分子または分子鎖を表面に表すことができる。例としては、凝血モノマーが付着されたラングミュアープロジェクト層を形成し、この層を不活性分子（シリコサン）の第2の保護層で覆い、この保護層に、レーザまたは電子線で約100オングストロームの孔を開けて各群の点を形成して、活性分子の変質を防ぎながらこの分子との反応を可能にする〔サジブ（J. Sagiv）、イスラエルのウエズマン研究所（Institut WEIZSMANN）〕。各群の第2点はトロンビン、プロトロンビン、ヘパリン、TPA、プラスミノゲン、プラスミン、蛋白質C等により活性化された層を形成する。この血栓溶解装置には、必要に応じて、例えば、血栓溶解剤または抗凝血剤を投与することによって凝血の欠陥を自動修正するか、遠隔操作信号により患者に血液障害を知らせて、患者に適切な薬剤を攝取させる

手段を設けることができる。

本発明の特に有利な改善点は、活性物質または薬剤を、器官、例えば、血管または組織中に配置したマイクロ多孔質体容器中に配置した細胞、酵母または動物または植物の細胞株中で遺伝子組替え法によって製造することができる点にある。この多孔質体容器は、代謝物、イオンおよび遺伝子組替えされた細胞の蛋白質を通過させることができが、これら細胞が容器の外に出られないような孔の寸法を有するマイクロ多孔質膜にするのが好ましい。組替え細胞としては、特に、生体の液体小室中で生存することができる細胞、特にクレブシエラ、バステウレラを使用することができる。真核細胞の中では、遺伝子組替えにより活性物質となるヒトの細胞株が望ましい。

実用例では、上記マイクロ多孔質体容器に酵または細胞を入れずに、これらをスクレオチド、遺伝子、酵素およびリポソームの混合物、さらには、それ自体公知のインビオで表現するのに必要な各ADNおよびARNに代えることができる。これ

らは、例えば、酵または細胞からできる細胞小器官から作ることができる。いずれにせよ、遺伝子組替え蛋白質を表現するのに必要なアミノ酸と、酸素と、血漿由来の必要物質とがマイクロ多孔質膜を通じて容器に入り、異化物質はこの膜を介して廃棄される。

場合によっては、上記容器の膜を電気的に制御される直角孔が可変の膜にすることもできる。なお、この膜を機械的に制御することもできる。

第8図は、本発明装置の上記部分の概念図である。この部分は容器119を備え、この容器119の体被側には膜120が設けられている。また、酵または組み替え細胞のような蛋白質の表現手段が容器内部121中に収納されている。容器119の出口には酵または細胞を容器内部に保持する第2の膜が設けられ、逆止弁122と、大容量の硬質または柔軟な貯蔵袋123に接続されている。この貯蔵袋123の内容の全部または一部は示してない手段によって排出チューブ124を介して排出される。排出チューブ124は心臓内カテーテルに向かい、

逆止弁をなすわち逆流防止装置 125 を介して心臓空洞中に入り、排出チューブ 124 の末端は右心室中に閉口している。この移植場所は、心拡張時に、膜 120 が存在している場所と右心室との間に自然にわずかな圧力差が生じて、膜 120 により形成された入口と排出チューブ 124 の末端により形成された出口との間に緩慢な逆流ができるような場所を選択する。従って、容器 121 内の細胞により表現される薬剤または活性物質は肝臓袋 123 中に徐々に入って袋内に滞留し、この中のわずかな量が排出チューブ 124 を介して同じ流量だけ少しづつ袋から出ていく。反対に、心臓収縮期には、カテーテルから投薬用開口部をなすわち排出チューブ 124 の末端から柔軟な袋 123 に向かう逆流は逆流防止装置 125 によって阻止される。

本発明の装置では、所定のパラメータが所定の閾値を超えた時に、示現していない手段によって肝臓袋 123 が収縮され、それによって肝臓袋 123 の内容の一部または全部を排出チューブ 124 から迅速に排出させて、遺伝子組み換えされた物質を

大量に循環系中に放出させるようになっている。

本発明の他の変形例では、抗トロンビンⅢおよび／またはヘパリンのような抗凝血物質を血液中で表現でき且つ放出できる菌または組み替え細胞を予め入れておくのが好ましい。この細胞は、公知の合成材料（ポリテトラフルオロエチレン）の支持体上に成膜した融合単分子層である心臓血管の融合内皮細胞にするのが好ましい。そのためには、動脈－静脈短絡路を形成する。例えば、腹部の頂部動脈および頂部静脈の所で、上記心臓血管の融合内皮細胞の融合単分子層を含む一つまたは複数のキュビティー中に血液が送られるように動脈を分岐する。このキュビティーには、例えば、支持体上にフィブリリンが付着されており、このキュビティーは上記動脈分岐路に閉口している。また、融合内皮細胞が動脈－静脈中に入らないようにするための多孔質膜、例えば、0.25ミクロンの膜がキュビティーの出口に設けられている。この膜は、融合細胞が患者自体から取られたものをヘパリンまたは抗トロンビンⅢを有する表面ベクター

と融合したものである場合には必要ない。また、ヘパリンまたは抗トロンビンⅢの要求量を閾値として抜き出し部を通る血液量を増減するための可変断面の邪魔部材等によって、吐出量を制御するものが好ましい。

さらに、本発明の装置には、血液粘度を測定するための検出器を設けて、フィブリノーゲンの濃度を調べるのが好ましい。この血液粘度の測定は極めて簡単に行うことができ、例えば、血管内でカテーテル上の薄片または膜を音波または超音波振動させ、その駆動モータを停止させた後に、血液と接触した上記薄片または膜の振動が制動される曲線を測定することによって簡単に調べることができる。さらには、血液粘度は公知の方法で光学的に測定することもできる。すなわち、血液粒子、例えば、血液の速度と赤血球の数のカウントし、それを校正曲線と比較することによって調べることができる。この校正曲線を用いる方法は、赤血球の凝集度を検出することもでき、それから血液の凝集度の増加を調べることもできる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明装置の概念図であり、

第2図は移植されたこの装置の測定・比較手段の図であり、

第3図は上記装置で測定された心電図と電気インピーダンスの測定曲線であり、

第4図は心筋パラメータの測定手段の図であり、

第5図および第6図は血液組成センサの横断面図と袖方向断面図であり、

第7図は血液組成センサの変形例の袖方向断面図であり、

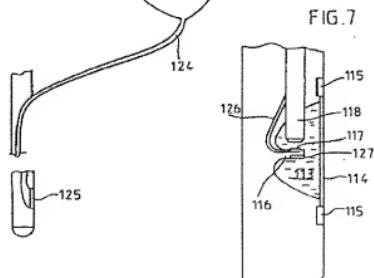
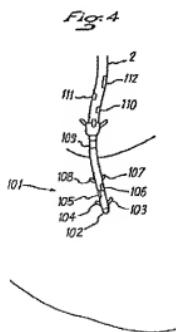
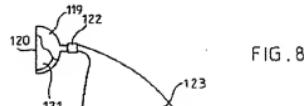
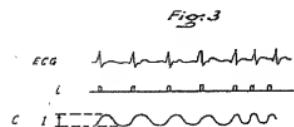
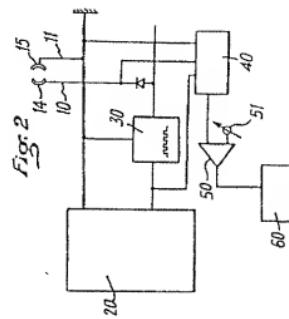
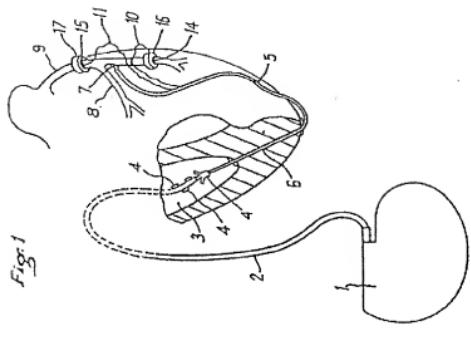
第8図は活性物質を供給するための供給系の一実施例の概念図である。

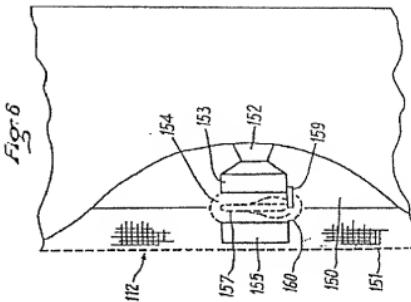
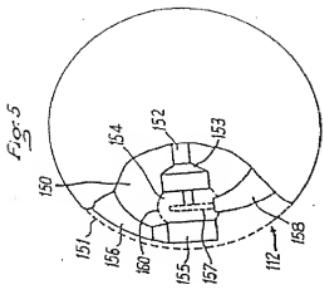
(主な参照番号)

- |            |             |
|------------|-------------|
| 1・・ハウジング、  | 2・・静脈カテーテル、 |
| 3・・右心室、    | 4・・電極、      |
| 5・・チューブ、   | 6・・経心筋路、    |
| 7・・カニューレ、  |             |
| 9・・冠状動脈、   | 10、11・・導体、  |
| 14、15・・電極、 | 16、17・・リング、 |

特許出願人 フレッド・ザクスト  
代理人 越場隆

図面の添付(内容に変更なし)





## 手 続 换 正 書 (方式)

平成 2 年 9 月 10 日

通

特許庁長官 謹

1. 事件の表示 平成 1 年 特許願 第 268858 号

2. 発明の名称

血液に関する検査装置、特に血液中の異常要素の存在に対する  
血液検査装置

3. 换正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 フランス国 75015 パリ  
リュドゥラ・コンヴォンション 16

氏 名 フレッド ザクウト

4. 代理人

住 所 ⑨101 東京都千代田区東神田1-10-7  
神田日本橋  
電話 (03) 864-9461

氏 名 (9227) 律理士 越 場 隆

5. 换正命令の日付 平成 2 年 8 月 13 日  
(発送日 平成 2 年 8 月 28 日)

6. 换正の対象 図面 (全図)

7. 换正の内容

別紙の通り、添付した全図 (内容に変更なし)  
を提出する。

Cited ref 3  
(Abstract)

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-055032  
(43)Date of publication of application : 08.03.1991

(51)Int.Cl.

A61B 5/14

A61B 5/00

A61B 10/00

(21)Application number : 01-268858

(71)Applicant : ZACOUTO FRED

(22)Date of filing : 16.10.1989

(72)Inventor : ZACOUTO FRED

(30)Priority

Priority number : 88 8813523 Priority date : 14.10.1988 Priority country : FR

### (54) PROTECTION DEVICE FOR BLOOD RELEVANT DISEASES, PARTICULARLY THROMBOSIS, EMBOLISM, BLEEDING, HEMOPATHY AND ABNORMAL FACTORS IN BLOOD

#### (57)Abstract

PURPOSE: To quickly, efficiently and selectively treat blood dyscrasia by composing of the device with an implant means to measure biochemical parameter of blood dyscrasia, another implant means to determine threshold value and still further implant means to automatically send an alarm outside responding to in-excess of the threshold value over and administer an appropriate dose of medicine into the circulatory system.

CONSTITUTION: The apparatus has an implantable housing 1 of which extends out a vein catheter 2 toward the right ventricle 3. The catheter 2 becomes a tube 5 at a stimulating electrode 4 there, reaches to the cardiac muscle surface through the cardiac muscle path with its top reaching to a cannula 7 in the coronary 9. A tube sheath has lead wires 10, 11 put buried inside, of which top respectively connected to electrodes 14, 15 supported by the inside of rings 16, 17. The end of the tube is connected to coronary electrodes 14, 15 connected with a small pump to administer doses of medicine. An impedance measurement circuit 40 in the housing would calculate a difference of maximum and minimum impedance of a cycle and send it to a comparator 50. Threshold of the comparator is given by a potentiometer 51, and outputs of the comparator would having a control circuit 60 activate the pump to administer a specific amount of dose of medicine into the subject coronary.

